



Обоснование направлений коррекции функционального состояния спортсменов исходя из методологии экстремальных состояний

Е.Б. Шустов, Н.Н. Каркищенко, В.Н. Каркищенко

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская обл.

Контактная информация: д.м.н., проф. Шустов Евгений Борисович, shustov-msk@mail.ru

На основе анализа механизмов формирования экстремальных состояний и сопоставлений с ними закономерностей появления утомления у спортсменов предложены новые подходы к фармакологической коррекции их функционального состояния. Показано, что устранение астенических проявлений и признаков спортивного иммунодефицита, насыщение организма энергодаяющими субстратами, расширение резервов систем регуляции организма является необходимым условием эффективной коррекции функционального состояния спортсменов. Особый интерес для фармакологов приобретают регуляторные пептидные соединения и энергодаяющие субстраты на основе метаболитов цикла Кребса.

Ключевые слова: утомление, работоспособность, экстремальные состояния, регуляторные пептиды, субстраты энергетического обмена.

В настоящее время в рамках различных направлений медицинской науки (спортивная и военная медицина, медицина труда, авиационная и космическая медицина, медицина экстремальных состояний, фармакология здорового человека, спортивная фармакология) существуют, как минимум, пять принципиально отличающихся взглядов на возможные решения проблемы повышения работоспособности:

- повышение работоспособности как следствие дополнительной стимуляции организма (допинговая фармакология);

- повышение работоспособности как устранение «слабых мест» функциональных систем организма, повышение его неспецифической резистентности (коррекция переносимости воздействия экстремальных нагрузок на организм);
- повышение работоспособности как устранение причин ее снижения (коррекция процессов утомления и механизмов снижения работоспособности);
- повышение работоспособности как ускорение процессов постнагрузочного восстановления;

- повышение работоспособности как адаптация организма к возрастающим физическим нагрузкам (фармакология адаптивных процессов).

Каждый из этих подходов имеет свое научное обоснование и практическую реализацию, в т.ч. путем создания специализированных лекарственных средств и диетических добавок (продуктов функционального, в т.ч. спортивного, питания), комплексных режимов фармакологической поддержки тренировочного или соревновательного процесса, методических рекомендаций, инструкций и наставлений по применению средств фармакологической поддержки.

В основе подхода, реализующего закономерности формирования экстремальных состояний, лежит прямая аналогия между интенсивностью воздействующих на человека нагрузок и развитием при этом у него особых функциональных состояний вплоть до экстремальных (рис. 1).

К экстремальным факторам относят

предельные по переносимости факторы внешней среды человека, в условиях воздействия которых он находится либо в состоянии деятельности, либо в состоянии переживания (поддержания жизнедеятельности на минимальном уровне): высокие или низкие температуры, гипобария, гипербария, измененная дыхательная среда, ультра- и инфразвуки, невесомость и перегрузки, электромагнитные, радиационные, химические и т.д. В последние годы к категории потенциально экстремальных стали относить также факторы информационно-семантического генеза.

Под термином «экстремальные состояния» мы понимаем состояния **предельного напряжения** механизмов адаптации с **обратимыми** явлениями дезадаптации, развивающиеся в ответ на воздействия определенной дозы (интенсивности и длительности) неблагоприятных эколого-профессиональных факторов. Возникновение таких состояний характерно и для практики спорта высших достижений.

Интенсивность нагрузок

Степень экстремальности состояния организма



Рис. 1. Сопоставление интенсивности нагрузок и связанных с ними состояний разной степени экстремальности.

При продолжающемся воздействии неблагоприятного фактора экстремальной интенсивности **экстремальное состояние может перейти в критическое**, требующее проведения **реанимационных мероприятий**. Граница между экстремальным состоянием и критическим – **обратимость** проявлений дезадаптации и декомпенсации.

Проведенный анализ механизмов формирования экстремальных состояний [5] у практически здоровых и астенизированных людей в условиях пониженного парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, высоких и низких температур, значительных физических и нервно-эмоциональных нагрузок (рис. 2) позволяет определить основные направления их коррекции.

К основным направлениям повышения переносимости экстремальных воздействий могут быть отнесены:

- устранение неблагоприятных особенностей исходного функционального состояния – острых или хронических заболеваний, астенических проявлений, нервно-эмоциональной неустойчивости, нарушений иммунитета, вегетативного и нейроэндокринного дисбаланса, дефицита энергетических и пластических нутриентов, витаминов и микроэлементов;
- повышение уровня резистентности к воздействию путем специфической тренировки;
- повышение уровня неспецифической резистентности организма за счет дополнительной витаминизации, закаливания, физической или гипоксической тренировки, психологической подготовки и др.;
- устранение специфических симптомов экстремального состояния, связанных с природой конкретно-

го действующего неблагоприятного фактора;

- профилактика развития или устранение неспецифических синдромов дезадаптации: дефицита функциональных резервов нейроэндокринной регуляции, энергетического дисбаланса, лабилизации клеточных и субклеточных мембран, нарушений антигенно-структурного гомеостаза.

Фармакологическая коррекция функционального состояния может проводиться в трех режимах: упреждающем (профилактическом), текущем и восстановительном. Упреждающая фармакологическая коррекция предназначена для профилактики развития экстремального состояния. Она проводится заблаговременно, в плановом режиме, продолжительность обычно не менее 7-10 дней, в некоторых ситуациях – до месяца. Основные направления упреждающей фармакологической коррекции и используемые для этого фармакологические препараты представлены в таблице.

Текущая фармакологическая коррекция предназначена для устранения специфических симптомов, связанных с экстремальным фактором непосредственно в ходе его действия. Она проводится в экстренном режиме (часы), при недостаточной эффективности упреждающей коррекции, непосредственно в ходе экстремального воздействия. Основные направления текущей фармакологической коррекции связаны с модальностью действующего экстремального фактора (гипоксии, гипероксии, гипотермии, гипертермии, предельных нервных или физических нагрузок). В целях текущей фармакологической коррекции используются различные антигипоксанты (гипоксен, триметазидин, мексидол); антиоксиданты (токоферол, эмокси-

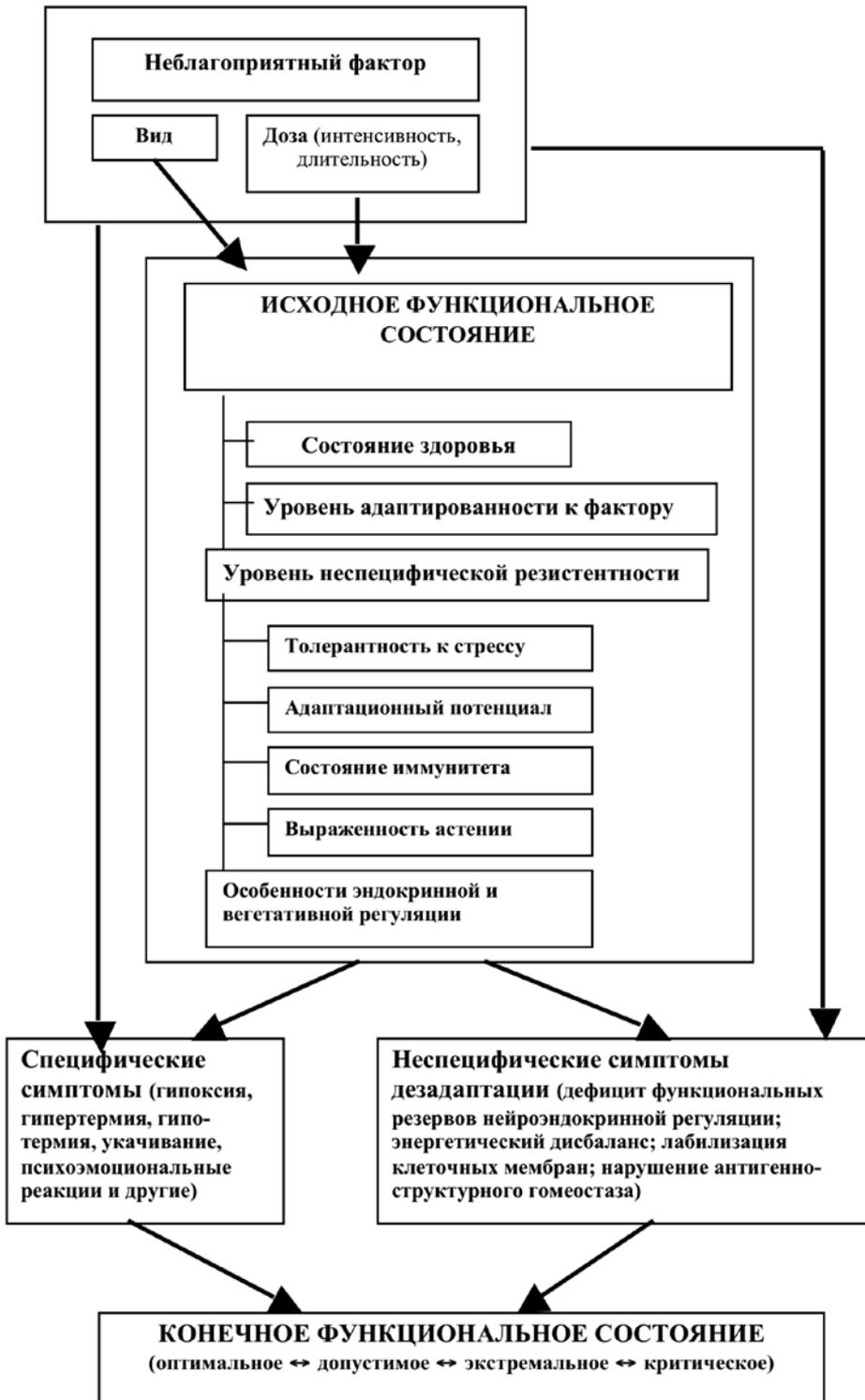


Рис. 2. Механизм формирования экстремальных состояний.

пин); психомоторные стимуляторы (сиднокарб, бромантан); нейропротекторы (пирацетам, кортексин, церебролизин, глицин); дневные транквилизаторы (грандаксин, атаракс, фенибут); фригопротекторы (яктон, актовегин).

Восстановительная коррекция предназначена для устранения возникших обратимых симптомов дезадаптации на этапе срочной реабилитации и проводится после завершения экстремального воздействия, в экстренном или плановом режиме, продолжительностью 5-10 дней. С этой целью могут с успехом применяться по показаниям адаптогены, витамины, микроэлементы, субстраты пластического и энергетического обмена, предшественники медиаторов, биорегуляторные пептиды, иммуностимуляторы, гепатопротекторы, нейропротекторы, снотворные, антиоксиданты, кардиотоники, венотоники, ангиопротекторы, ферментные препараты и эубиотики.

Исходя из особенностей фармакологической коррекции функционального состояния при экстремальных воздействиях и групповой принадлежности, к числу наиболее перспективных для изучения в спортивной фармакологии лекарственных средств могут быть отнесены:

- нейропептиды (Семакс, Селанк, тиролиберины, соматолиберины и их аналоги, Кортексин, Даларгин и др.);
- адаптогены (Жень-шень, Родиола, Лимонник, Панталекс);
- нестероидный анаболический комплекс (витамины, микроэлементы, пуриновые и пиримидиновые производные, аминокислоты);
- энергодающие соединения (углеводы, макроэргические предшественники, органические кислоты цикла Кребса);
- иммуномодуляторы (Тималин, Тимоген, Левамизол, Галавит, Эхинацея и др.);

Таблица

Характеристика направлений упреждающей фармакологической коррекции экстремальных состояний

Направление коррекции	Фармакологическая группа	Представители группы
Улучшение состояния здоровья, лечение хронических заболеваний, профилактика их обострений	Цитамины, поливитаминовые комплексы с минералами и микроэлементами, гепатопротекторы	Бронхоламин, Супренамин, Вазаламин, Корамин, Витрум, Мориамин, Глутамевит, Карсил, Урсосан
Снижение проявлений астении	Ноотропы и психоэнергизаторы, цитомедины, нейропептиды, адаптогены	Пирацетам, Ноопепт, Тонибрал, Ацефен, Кортексин, Эпиталамин, Семакс, Церебролизин, Женьшень, Пантолекс
Стабилизация клеточных мембран	Антиоксиданты, глюкокортикоиды, фосфолипиды, блокаторы кальциевых каналов, антигипоксанты	Токоферол, Гипоксен, Мексидол, Дексаметазон, Лецитин, Верапамил, Триметазидин
Устранение нарушений антигенно-структурного гомеостаза	Адаптогены, иммуномодуляторы, НПВС, пептиды периферического действия, хондропротекторы	Женьшень, Тималин, Плазмол, Тимоген, Вилон, Простатилен, Галавит, Нимесулид, Актовегин, Дона
Устранение дефицита резервов нейроэндокринной регуляции	Адаптогены, нейропептиды, дневные транквилизаторы, глицин, ГАМК-препараты, растительные седативные	Жень-шень, Элеутерококк, Кортексин, Эпиталамин, Семакс, Селанк, Фенибут, Грандаксин, Новопассит
Устранение энергетического дисбаланса	Адаптогены, субстраты энергетического обмена, гемодериваты	Женьшень, сукцинаты, малаты, глицерофосфат, фруктозофосфат, Фитин, Актовегин

- антигипоксанты (Триметазидин, Гипоксен, Мексидол, Актовегин);
- антиоксиданты и ловушки радикалов (Токоферол, Глутатион, др. источники тиолов и селена);
- нейротекторы и ноотропы (Пирацетам, Ноопепт, Церебролизин, Кортексин, Эпиталамин, Глицин).

Проверка влияния некоторых пептидных препаратов и содержащих их комплексов была выполнена на нескольких моделях оценки работоспособности лабораторных животных (оценка работоспособности у крыс на ротароде и в тесте вынужденного плавания).

В качестве базового пептидного препарата мы использовали Семакс. Семакс – синтетический пептид, созданный на основе фрагмента АКТГ(4-7) с дополнительно включенным в состав трипептидом Pro-Gly-Pro, обеспечивающим защиту от гидролизующего действия пептидаз. Фрагмент АКТГ(4-7) и, соответственно, Семакс, является физиологическим стимулятором памяти. Химическая структура препарата:

H-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-OH.

Семакс имеет ряд важных преимуществ перед другими аналогами: полное отсутствие гормональной активности, токсических и побочных влияний, увеличение продолжительности действия более чем в 24 раза по сравнению с природным аналогом, возможность интраназального применения с реальным проникновением в мозг. При интраназальном применении Семакс через 4 мин проникает через гематоэнцефалический барьер; период его полураспада в организме при однократном введении продолжается 20-24 ч [8]. Пролонгированное действие Семакса связано с его последовательной деградацией, при которой большая

часть нейропептида сохраняется у его фрагментов GHFPGP (Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и HFPGP (His-Phe-Pro-Gly-Pro), также являющихся стабильными нейропептидами, самостоятельно модулирующими холинергическую нейротрансмиссию и генерацию оксида азота [1]. Нейрометаболическое действие Семакса осуществляется за счет ускорения проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и повышения скорости ее усвоения клетками различных отделов мозга, увеличения сопряжения окисления и фосфорилирования в митохондриях, что в условиях дефицита кислорода сохраняет высокий уровень образования АТФ, улучшение переносимости гипоксии нервной ткани. Увеличение Семаксом устойчивости организма к гипоксии способствует при хронических заболеваниях ЦНС снижению скорости их прогрессирования и увеличению времени ремиссии болезни.

Первое исследование выполнялось на ротароде. Тест проводился на лабораторных крысах. Выносливость животных тестировалась еженедельно, в течение всего курса введения исследуемого препарата (21 день) и спустя 7 дней после его окончания (следовые эффекты). Каждое животное помещалось в закрытую камеру (30x30x40 см) с отверстиями для воздухообмена. Пол камеры состоял из стальных стержней, на которые подавалось постоянное напряжение 35-40 В. Это вынуждало крысу запрыгивать на вращающийся вал, поднятый на высоту 15 см от пола и покрытый мягким пористым материалом (диаметр вала – 7 см, скорость вращения – 1,5 об./сек) и в течение эксперимента передвигаться на нем [2]. Фиксировалась общая длительность пребывания животного на валу, окончание эксперимента определялось

по снижению выносливости и физической усталости крысы, падающей на электрический пол камеры и не способной подняться на вал снава.

Исследовалось действие пептидного препарата Семакс в дозе 0,22 мг/кг при ежедневном ректальном введении. Через 7 дней после начала эксперимента выносливость животных увеличилась на 12%, через 14 дней – на 23% (+11% по отношению к 7 дню), спустя еще неделю (на 21-й день) она возросла на 263% (+251% по отношению к 7 дню, +240% по отношению к 14 дню), а через неделю после окончания введения – снизилась, составив +189% к фону (+177% по отношению к 7 дню, +166% по отношению к 14 дню и -74% по отношению к 21 дню). У животных контрольной группы выносливость незначительно увеличивалась, что было связано с привыканием животных к стрессам и тренировками (рис. 3).

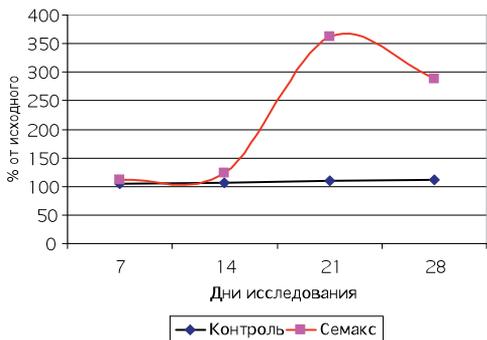


Рис. 3. Динамика адаптации к нагрузкам при применении Семакса.

Так как максимальная эффективность препарата была отмечена в конце его курсового применения (на 21-й день), то для более детального рассмотрения его действия представлены результаты частотного анализа времени срыва работоспособности (продолжительность выполнения теста), характеризующего развитие утомления (рис. 4).

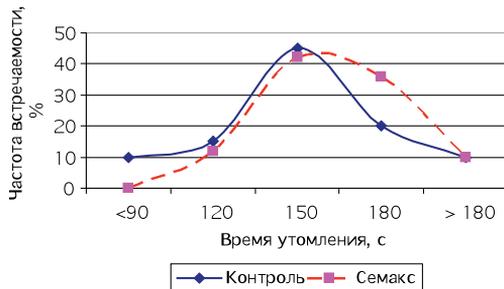


Рис. 4. Развитие утомления крыс в тесте удержания на ротароде.

Из рис. 4 видно, что Семакс способствует перераспределению животных по диапазонам утомляемости (из группы низко устойчивых к утомлению в средний диапазон, со смещением из среднего диапазона устойчивости в группу с повышенной устойчивостью к утомлению). Отмеченное увеличение устойчивости к утомлению при применении Семакса имеет уровень значимости $p=0,1$, то есть находится на уровне статистических тенденций.

С целью повышения эффективности влияния Семакса на физическую работоспособность животных была разработана комплексная рецептура, содержащая Семакс, к которому дополнительно вводились Даларгин и Мексидол.

Даларгин – синтетический гексапептид, аналог лейцинэнкефалина. Было установлено, что, воздействуя на универсальные внутриклеточные пути, нейропептиды оказывают выраженное нормализующее (протекторное) действие на многие системы жизнедеятельности организма человека. Даларгин применяют весьма успешно как компонент антистрессовой защиты во время наркоза в самых различных областях анестезиологии. В настоящее время Даларгин находит себе применение как средство лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Он подавляет

протеолиз и способствует заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обладает умеренной антисекреторной активностью, снижает кислотность желудочного сока. Подавляет внешнюю секрецию пищеварительных ферментов поджелудочной железы в ответ на различные раздражители (в т.ч. пища, секретин). При поражении поджелудочной железы препарат уменьшает гиперферментемию, ограничивает очаги некроза и способствует их замещению полноценной тканью, ослабляет синтез протеолитических ферментов поджелудочной железой. Препарат обладает мягким гипотензивным действием. Форма выпуска – лиофилизат для приготовления инъекционных растворов, по 1 мг в ампулах.

Мексидол – сукцинат-2-этил-3-метил-3-оксипиридин – сочетает антиоксидантные свойства основания (производное 3-оксипиридина) с антигипоксической активностью сукцината [4]. Защитное действие Мексидола проявилось в экспериментах на изолированном сердце крыс. Препарат уменьшал вызванное гипоксией повреждение механической функции сердца, предотвращая при этом падение содержания АТФ, и ускорял восстановление кардиомиоцитов в постгипоксическом периоде. Мексидол повышал устойчивость организма к кислородозависимым патологическим состояниям (шоку, нарушениям мозгового кровообращения), улучшал мнестические функции, снижал токсическое действие алкоголя [6]. Применение препарата в клинической практике связано с такими показаниями как острые нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторные энцефалопатии, вегетососудистая дистония, атеросклероз мозговых сосудов, купирование абстинентного синдрома при алкоголизме и наркомании.

Антигипоксическая активность Мексидола в различных клинически значимых экстремальных состояниях оценивается как умеренная. Мексидол показан при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, нейроциркуляторной дистонии, легких когнитивных нарушениях атеросклеротического генеза, тревожных расстройствах при невротических и неврозоподобных состояниях. Применяется препарат и для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме с преимущественно неврозоподобными нейроциркуляторными нарушениями, при острой интоксикации антипсихотическими средствами, в схемах комплексной терапии острых гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости (панкреонекроз, перитонит). Мексидол является также активным антигипоксантом, в первую очередь благодаря антиоксидантной активности. Вместе с тем, в условиях гипоксии препарат вызывает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и уменьшает угнетение окислительных процессов в цикле Кребса с повышением содержания АТФ и креатинфосфата, активацией энергосинтезирующей функции митохондрий, стабилизацией клеточных мембран. В присутствии Мексидола отмечена активация сукцинатоксидазного пути окисления, которая в условиях ограничения НАД-зависимого окисления на ранних стадиях гипоксии позволяет сохранить способность цитохромного участка дыхательной цепи к образованию энергии.

Мексидол, как и другие производные янтарной кислоты, в условиях гипоксии, сопровождающей физические нагрузки, оказывает антиоксидантное действие, сохраняет и восстанавливает уровень адениловых нуклеотидов, никотинамид-

ных коферментов, креатинфосфата, стимулирует активность аденилатциклазы, фосфодиэстеразы, ацетилхолинэстеразы, активирует при гипоксии анаэробный гликолиз, способствует восстановлению митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, нормализует соотношение холестерол/липопротеины высокой плотности в мембранных структурах, что является весьма существенным для поддержания энергообеспечения и физической работоспособности. В спортивной практике Мексидол (Мексикор) рекомендуется к приему взрослыми спортсменами по 0,125 г 2-4 раза в день, курсами по 2-3 недели [3].

Исследуемые препараты вводились животным ректально, на протяжении 10 дней, в следующих дозах: Семакс – 0,22 мг/кг; Мексидол – 11 мг/кг, Даларгин – 0,56 мг/кг. Тестирование скорости развития утомления проводилось через сутки после последнего введения препарата.

Для проведения теста лабораторным животным в области крестца к шкуре или к задним лапкам прикрепляется груз, пропорциональный весу животного [2, 7]. В зависимости от того, какой режим физических нагрузок (низкий, умеренный, средней или высокой интенсивности) планируется к изучению, выбирается соответствующая масса груза (2,5-3% от массы тела – низкий уровень нагрузок большой длительности; 5% – умеренный уровень нагрузок средней длительности; 7,5% – средний уровень интенсивности нагрузок; 10% – высокий уровень нагрузок, выполнение которых возможно только короткое время). В данном исследовании применялся груз, равный 10% от массы тела. Результаты частотного анализа времени вынужденного плавания крыс представлены на рис. 5.

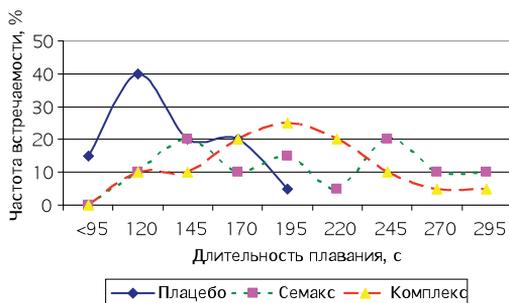


Рис. 5. Развитие утомления у крыс в тесте вынужденного плавания на 11-й день наблюдения под влиянием Семакса и комплексного препарата (Семакс + Мексидол + Даларгин).

Анализ рис. 5 позволяет сделать следующие выводы:

- Семакс и комплексный препарат на его основе существенно влияют на уровень выносливости крыс, увеличивая длительность выполнения ими тяжелых физических нагрузок. При этом эффекты препаратов проявлялись как в снижении доли животных с низкой выносливостью, так и в увеличении доли высоко выносливых животных.
- В отношении высоко выносливых животных более эффективно влияет Семакс.
- Частотная кривая распределения показателя выносливости животных при применении комплексного препарата приближается к виду кривой нормального распределения (в контроле – резко отличается от нее, с демонстрацией признаков экстремальности воздействия). Следовательно, комплексный препарат по своему механизму действия и эффектам компенсирует неблагоприятное экстремальное воздействие тяжелой физической нагрузки на лабораторных животных.

Таким образом, фармакологическая коррекция, основанная на комплексном применении лекарственных средств, в со-

ответствии с концепцией экстремальных состояний, может стать новым подходом к оптимизации функционального состояния и работоспособности спортсменов.

Список литературы

1. Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А.А., Гривенников И.А., Пономарева-Степная М.А., Андреева Л.А., Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Рясина Т.В. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4-10 - Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) // Журнал ВНД. 1997. Т. 47. Вып. 3. С. 420-430.
2. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Казакова Л.Х., Алимкина О.В., Касинская Н.В. Методики изучения физиологических функций лабораторных животных для доклинических исследований в спортивной медицине // Биомедицина. 2012. № 4. С. 15-21.
3. Кулиненко О.С. Фармакология спорта в таблицах и схемах. - М.: Изд-во Советский спорт. 2011. 192 с.
4. Лукьянова Л.Д., Романова В.Е. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим действием на энергетический обмен // Хим. фарм. журнал. 1990. № 8. С. 9-11.
5. Новиков В.С., Горанчук В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. - СПб.: Наука. 1998. 247 с.
6. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний алкилзамещенными 3-оксипиридинами // Фармакологическая коррекция кислородзависимых состояний. - М. 1984. 87 с.
7. Dawson C., Horvath S. Swimming in small laboratory animals // Med. Sci. Sports. 1970. V. 2. P. 51-78.
8. Potaman V.N., Alfeeva L.Y., Kamensky A.A., Levitskaya N.G., Nezavibatko V.N. N-terminal degradation of ACTH(4-10) and its synthetic analog semax by the rat blood enzymes // BBRC. 1991. V. 176. № 2. P. 741-746.

Justification directions of correction of functional state of athletes according to the basis of the methodology of extreme states

E.B. Shustov, N.N. Karkischenko, V.N. Karkischenko

Based on the analysis of the mechanisms of formation of the extreme conditions and their associated patterns of occurrence of fatigue in athletes new approaches of pharmacological correction of their functional state were suggested. It is shown that the elimination of asthenic signs and symptoms of sports immunodeficiency, saturation of the body giving energy substrates, the expansion of reserves regulation systems of the body is essential to the effective control of the functional state of the athletes. The particular interests to pharmacologists represent regulatory peptide compounds and giving energy substrates on the basis of the Krebs cycle metabolites.

Key words: fatigue, working capacity, extreme conditions, regulatory peptides, energy metabolism substrates.